



TITLE:

前立腺における線維素溶解酵素に関する研究 第2編: 前立腺組織
Actibatorについて

AUTHOR(S):

茶幡, 隆之

CITATION:

茶幡, 隆之. 前立腺における線維素溶解酵素に関する研究 第2編: 前立腺組織Actibatorについて. 泌尿器科紀要 1965, 11(10): 960-972

ISSUE DATE:

1965-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112837>

RIGHT:

前立腺における線維素溶解酵素に関する研究

第2編 前立腺組織 Actibator について

広島大学医学部泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）
大学院学生 茶 幡 隆 之

STUDIES ON FIBRINOLYTIC ENZYMES IN
THE PROSTATIC GLAND

II ACTIVATOR IN THE PROSTATIC TISSUE

Takayuki CHABATA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. T. Kato, M. D.)

1) Using Wistar-strain rats, the anterior lobe of the prostatic gland was extracted with normal saline and 2M KSCN and its fibrinolytic activity was determined with fibrin plate method. It was confirmed that its fibrinolytic activity is due to plasminogen activator and there was no action as plasmin.

2) Extirpation of various endocrine organs (pituitary gland, thyroid glands, thymus, adrenal glands and testicles) was performed followed by administration of testosterone propionate (TP) and estradiol benzoate (EB) in Wistar-strain rats. Changes of weight of prostatic gland and its tissue activator with KSCN extract were observed in each group.

(a) Hypophysectomized group : A marked decrease in weight of the prostatic gland accompanied with decrease in tissue activator were demonstrated.

(b) Thyroidectomized group : No significant change was seen in both of weight and tissue activator of the prostatic gland.

(c) Thymectomized group : No significant change was seen in both of weight and tissue activator of the prostatic gland.

(d) Adrenalectomized group : No change was seen in weight but slight decrease was found in tissue activator of the prostatic gland.

(e) Castrated group : A marked decrease in weight of the prostatic gland accompanied with a decrease in tissue activator were demonstrated in the prostatic gland.

(f) With administration of TP, a marked increase in weight of the prostatic gland accompanied with an increase in tissue activator were recognized, while with administration of EB, reverse responses were demonstrated.

3) Tissue activator in histologically proved squamous cell carcinoma of the prostatic gland, experimentally produced by injection of 20-methylcholanthrene, showed a slight increase above the control level.

緒 言

前立腺組織線溶現象については1943年 Hugg-

ins 他³⁸⁾によつて初めて前立腺肥大症組織中に protease の存在が認められて以来、多くの研究が Tagnon 一派^{44) 46)}によつてなされてい

る。氏等は前立腺癌、肥大症組織又転移を来した前立腺癌患者の線溶能を測定しこれら線溶能は protease によるものとしたが、Albrechtsen 一派⁴⁾⁵⁾⁶⁹⁾により、これら線溶能は plasminogen activator であることが証明され、黒田他⁵¹⁾も同様の報告をしている。これら組織 activator は泌尿器科領域においては特に前立腺癌、手術侵襲等による前立腺の病的状態の場合に血中に入つて出血傾向、凝固不全、低 fibrinogen 血症を来たとされている⁵⁶⁾⁸⁷⁾⁸⁸⁾

内分泌臓器依存性である前立腺において各種内分泌臓器と前立腺線溶酵素との関係は興味ある問題であり、著者は前編において Huggins dog を用いて各種ホルモン投与時の前立腺分泌液線溶能の変動について報告したが、本編ではラッテを用いて各種内分泌臓器剔除時の前立腺重量の変動及びその組織 activator について検索を行い、更に実験的前立腺腫瘍の組織 activator について検討し、興味ある結果を得たので以下報告する。

実験材料及び方法

1. 実験動物：ウイスター系雄ラッテを用い金属ゲージにて分離飼育した。飼料は実験動物研究所製ラッテ用固型飼料 CE・2 を与え、自由飲水の下に飼育し、室温は $20 \pm 2^\circ\text{C}$ に保つた。ラッテは主に体重200g前後のものを使用した。脳下垂体剔除群では100g前後のものを、又実験的前立腺腫瘍作製には70g前後のものを使用した。

2. 内分泌臓器剔除：ウイスター系ラッテを各群に分け、下記の内分泌臓器剔除を施行した。

- 1) 対照群
- 2) 脳下垂体剔除群（小山法）⁵⁰⁾
- 3) 甲状腺剔除群
- 4) 胸腺剔除群（Selye 法）⁷⁶⁾
- 5) 副腎剔除群
- 6) 除睾群

3. 性ホルモン投与：上記内分泌臓器剔除群を更に三群に分け、非ホルモン投与群、Testosterone Propionate（以下 TP と略す）投与群、Estradiol Benzoate（以下 EB と略す）投与群に分けた。性ホルモン剤の投与は TP（500r/日）、EB（20r/日）各群共、毎日皮下注射した。

4. 対照群、各内分泌臓器剔除群及び性ホルモン剤

投与群はいずれも14日目に屠殺し体重、前立腺前葉（凝固腺を含まない）側背葉重量の測定を行なつた。尚殺屠時に手術不良及び種々の原因で健康状態不良のラッテはデーターから除いた。

5. 前立腺組織抽出液の作製：前葉又は側背葉抽出液の作製は Astrup & Albrechtsen¹⁵⁾、Rasmussen & Albrechtsen⁷²⁾、黒田他⁵¹⁾の方法に大体準拠した。

1) 生塩水抽出液：各組織 50mg が生塩水 1cc に含まれる様に生塩水を加え Potter 型ホモジナイザーにてホモジナイズし抽出した。更に2時間後、遠沈した後上清を分離した。

2) 2MKSCN 抽出液：上記生塩水抽出と同様に各組織に 2MKSCN を加え抽出処理後、上清を蒸留水にて8倍に稀釈し、1NHCl にて pH 1.0 に合わせ、30分後遠沈し、得られた沈澱を原容量の1/2量の2MKSCN に溶解し、これに NaHCO_3 を加え中和したものを試料とした。

6. 実験的前立腺腫瘍作製：発癌物質は和光純薬 K K 製 20-Methylcholanthrene（以下 20-MCT と略す）を使用した。投与方法は Moore の方法に準じて重煎盪上で加熱した Tween 80 油中に 20-MCT を3%の割合に溶解したものを、開腹して露出した前立腺前葉に20ゲージの注射針で0.1cc 注入し、この部を絹糸にて結紮した。20MCT 注入後約6カ月間観察し、前立腺前葉に腫瘍の形成をみた。（詳細は教室の竹中の論文⁸⁹⁾⁹⁰⁾参照）。形成された腫瘍組織 50mg を上記の如く、2MKSCN にて抽出処理したものを試料とした。

7. 線溶現象測定法：Astrup & Miillertz¹²⁾、安部¹¹⁾²⁾、真木⁵⁷⁾等の fibrin 平板法に大体準拠した。即ち 0.1% fibrinogen 液（Armour 社製牛 fibrinogen をペロナール緩衝液（pH 7.6）にて 0.1% に調製溶解したもの）をペトリシャーレに 8cc 注入し、ペトリシャーレを攪拌しながら thrombin 液（Park Davis 社製 Topical. thrombin を生塩水にて 50u/cc の濃度に溶解したもの）を3滴加えよく混合し標準平板を作製した。加熱平板は標準平板を 85°C 30分加熱して作製した。線溶現象の測定は平板上に被検液 0.04cc を滴下し、18時間、 37°C に保存した後、溶解した fibrin 窓の長短径を mm で測定し、その両者の積をもつて値とした。

実験成績

1. ラッテ前立腺の線溶系について。

ラッテ前立腺組織を生塩水及び 2MKSCN にて抽出し、その抽出液の線溶能を加熱平板及び標準平板にて

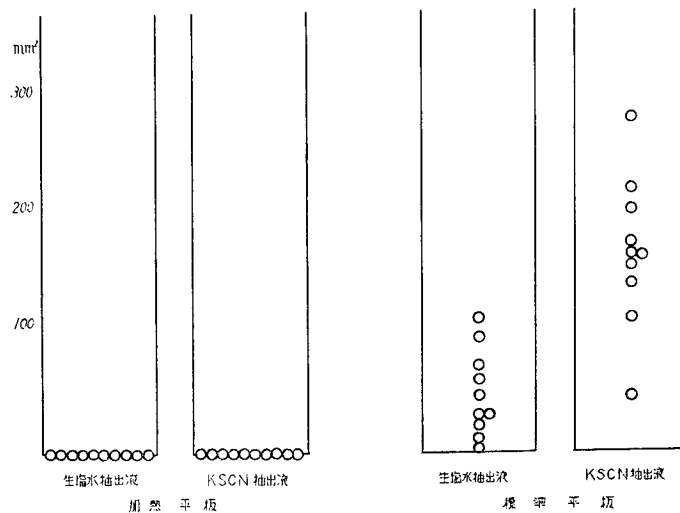


図1 ラット前立腺前葉の線溶系

測定した。結果は図1に示すが如く加熱平板では生塩水抽出液，2MKSCN 抽出液いずれも線溶能をしめしていない。標準平板では生塩水抽出液，2MKSCN 抽出液共線溶能をしめしており，特に 2MKSCM 抽出

液の線溶能は生塩水抽出液に比して強い線溶能をしめしている。このことはラット前立腺組織の線溶酵素は plasminogen activator であつて plasmin 作用を持つものは含まれていないことをしめしている（図1）。

表 1 対 照 群

No.	投与ホルモン 剤 総 量	体 重 (g)	前葉重量 (mg)	前葉 重量 / 体重 (%)	側背葉重量 (mg)	側背葉 重量 / 体重 (%)	前葉線溶能 (mm ²)	側背葉線 溶 能 (mm ²)
1	TP 7mg	200	277	0.139	280	0.140	342	240
2	TP 7mg	205	330	0.161	293	0.143	306	256
3	TP 7mg	265	287	0.139	277	0.129	225	289
	—	—	—	—	—	—	—	—
	平 均 値	223	298	0.146	283	0.129	291	262
4	EB 0.28mg	215	54	0.022	55	0.023	100	156
5	EB 0.28mg	215	49	0.023	94	0.044	120	132
6	EB 0.28mg	210	53	0.025	77	0.037	156	81
	—	—	—	—	—	—	—	—
	平 均 値	213	52	0.023	75	0.033	125	123
7		240	246	0.103	221	0.092	143	169
8		265	252	0.095	149	0.056	224	121
9		240	266	0.111	244	0.102	182	169
10		280	204	0.073	198	0.071	195	196
	—	—	—	—	—	—	—	—
	平 均 値	256	242	0.095	204	0.082	186	164

2. 各種内分泌臓器剔除及び性ホルモンの投与による前立腺重量及び線溶能の変動。

各種内分泌臓器剔除ラットに性ホルモンの投与し、その前立腺重量及び2MKSCN抽出液線溶能の変動について観察した。

1) 対照群

無処置のラット及びこれに性ホルモンの投与し前立腺前葉及び側背葉の重量及び線溶能の変動をみた。前立腺前葉、側背葉の重量及びその体重比は性ホルモンの投与によって変化がみられる。即ち非ホルモン投与群の平均値は前葉重量242mg、体重比は0.095%であり、側背葉では重量204mg、体重比は0.082%であった。TP投与により各葉の重量の著増がみられ、前葉重量は平均298mg、体重比は0.146%であり側背葉の重量は平均283mg、体重比は0.129%であった。又EB投与により各葉は著しい減少がみられ前葉重量の平均は52mg、体重比は0.023%であり側背葉では平均重量75mg、体重比は0.329%であった。即ちTP投与により前立腺前葉、側背葉共著しく重量及びその体重比の増加がみられ、EB投与により前立腺重量及び体重比の減少がみられる。前葉と側背葉とはほとんど有意の差はみられない。前立腺抽出液線溶能は非ホルモン投与群の前葉は平均186mm²であり、側背葉は163mm²であった。TP投与群では抽出液線溶能の亢進がみられ、前葉は平均291mm²、側背葉は262mm²であった。又EB投与群では抽出液線溶能の低下がみられ、前葉は平均125mm²、側背葉は123mm²であった。即ちTP投与群では前立腺重量及び体重比の増加と共に抽出液線溶能の亢進がみられ、EB投与により前立腺重量及び体重比の減少と共に抽出液線溶能の低下がみられる。前葉と側背葉では側背葉にやや低下がみられるが有意の差は認めがたい(表1)

2) 脳下垂体剔除群

脳下垂体剔除群及びこれに性ホルモンの投与した時のラット前立腺前葉の重量、体重比、及びその抽出液線溶能の変動をみた。非ホルモン投与群は対照群のそれに比して前葉重量及び体重比の著しい減少がみられる。即ち平均前葉重量は23mgで対照群の約1/10である。しかしながらTP投与群の前葉重量は118mg、体重比0.118%であるが、体重が100g前後で対照群に比し小さいことを考慮すれば、ほぼ対照群と同程度をすることが出来る。EB投与群では前葉重量は平均18mg、体重比は0.019%であり非ホルモン投与群に比してやや減少している。抽出液線溶能は非ホルモン投与群では平均107mm²で対照群に比して低下がみられるが、TP投与により抽出液線溶能は平均253mm²

と著しい亢進をしめし、EB投与により不変又は軽度減少がみられる。脳下垂体剔除により前立腺は萎縮し、抽出液線溶能も低下を示すがTP投与により、前立腺重量の増加と共に抽出液線溶能の亢進をしめし、EB投与により更に前葉重量の減少をしめすものもあるが、抽出液線溶能はほとんど変化をしめさない(表2)

表2 脳下垂体剔除群

No.	投与ホルモンの総量	体重(g)	前葉重量(mg)	前葉重量/体重(%)	前葉線溶能(mm ²)
11	TP 7mg	100	153	0.153	210
12	TP 7mg	100	82	0.082	225
13	TP 7mg	100	118	0.118	324
	—	—	—	—	—
	平均値	100	118	0.118	253
14	EB 0.28mg	100	22	0.022	143
15	EB 0.28mg	100	18	0.018	48
16	EB 0.28mg	90	15	0.017	121
	—	—	—	—	—
	平均値	97	18	0.019	104
17		100	18	0.018	144
18		95	23	0.024	132
19		105	30	0.029	81
20		105	19	0.018	72
	—	—	—	—	—
	平均値	101	23	0.022	107

3) 甲状腺剔除群

甲状腺剔除群及びこれに性ホルモンの投与による前葉重量、体重比及び抽出液線溶能について変化をみた。非ホルモン投与群の平均前葉重量は204mgであり体重比は0.099%であり対照群のそれに比して体重比はやや増加しているがほとんど有意の変化はみられなかった。TP投与により平均前葉重量は297mg、体重比0.133%と増加し、EB投与により平均前葉重量は62mg、体重比0.031%と減少している。抽出液線溶能は非ホルモン投与群では平均178mm²で対照群と有意の差はみられない。TP投与により抽出液線溶能は平均269mm²と亢進をしめし、EB投与により平均92mm²と低下をしめしている。即ち甲状腺剔除によつて前葉はその重量、体重比にほとんど変化をうけ

ず、抽出液線溶能も同様に差を見出し得ないが、抽出液線溶能は性ホルモン投与によつて変化をしめす(表3)

表3 甲状腺剔除群

No.	投与ホルモン剤(総量)	体重(g)	前葉重量(mg)	前葉重量/体重(%)	前葉線溶能(mm ²)
21	TP 7mg	210	240	0.104	240
22	TP 7mg	240	350	0.146	342
23	TP 7mg	200	300	0.150	225
		—	—	—	—
	平均値	216	297	0.133	269
24	EB 0.28mg	200	85	0.043	121
25	EB 0.28mg	190	45	0.024	100
26	EB 0.28mg	200	55	0.028	56
		—	—	—	—
	平均値	197	62	0.031	92
27		210	265	0.098	225
28		220	230	0.105	169
29		190	202	0.108	196
30		210	175	0.183	156
31		190	195	0.103	144
		—	—	—	—
	平均値	204	201	0.099	178

4) 胸腺剔除群

胸腺剔除群及びこれに性ホルモンを投与し、前立腺前葉の重量、体重比、抽出液線溶能の変化をみた。非ホルモン投与群の平均前葉重量は190mg、体重比0.098%で対照群のそれに比して重量はやや減少しているが、体重比に差がみられず、胸腺剔除によつて前立腺前葉の形態的变化はほとんどみられない。TP投与によつて前葉平均重量は349mg、体重比0.163%と著増し、EB投与により平均前葉重量は66mg、体重比0.037%と減少をしめしている。抽出液線溶能は非ホルモンと投与群では平均173mm²で対照群と有意の差はみられないが、TP投与により抽出液線溶能は平均259mm²と亢進をしめし、EB投与により97mm²を低下せしめている。胸腺剔除も甲状腺剔除と同様に前立腺前葉重量、体重比及び抽出液線溶能に変化をあたえない(表4)。

表4 胸腺剔除群

No.	投与ホルモン剤(総量)	体重(g)	前葉重量(mg)	前葉重量/体重(%)	前葉線溶能(mm ²)
41	TP 7mg	250	354	0.142	342
42	TP 7mg	200	455	0.228	240
43	TP 7mg	200	237	0.119	196
		—	—	—	—
	平均値	217	349	0.163	259
44	EB 0.28mg	180	93	0.052	100
45	EB 0.28mg	200	54	0.027	143
46	EB 0.28mg	158	50	0.032	49
		—	—	—	—
	平均値	179	66	0.037	97
47		170	110	0.065	156
48		195	227	0.116	225
49		205	203	0.101	196
50		210	229	0.109	143
51		185	180	0.097	143
		—	—	—	—
	平均値	193	190	0.098	173

5) 副腎剔除群

副腎剔除群及びこれに性ホルモンを投与し前立腺前葉の重量、体重比及び抽出液線溶能の変化をみた。非ホルモン投与群の平均前立腺前葉重量は246mg、体重比0.096%で対照群のそれに比してほとんど差がみられない。TP投与によつて平均前葉重量は334mg、体重比0.125%と増加し、EB投与により平均前葉重量は83mg、体重比0.026%と減少をしめした。抽出液線溶能は非ホルモン投与群では平均176mm²で対照群とやや低値をしめしているがほとんど有意の関係はない。TP投与により抽出液線溶能は平均233mm²と亢進をしめし、EB投与により平均80mm²と低下をしめしている。副腎剔除により前立腺重量、体重比にほとんど差はなく、又抽出液線溶能もやや低値をしめすが著明ではない(表5)。

6) 除睾群

除睾群及びこれに性ホルモンを投与し前立腺前葉の重量、体重比及び抽出液線溶能の変化をみた。非ホルモン投与群の平均前立腺前葉重量は53mg、体重比0.033%であり対照群のそれに比して著明な減少がみられ

表5 副腎切除群

No.	投与 ホルモン剤 (総量)	体 重 (g)	前葉重量 (mg)	前葉重量 /体重 (%)	前 葉 線 溶 能 (mm ²)
61	TP 7mg	300	419	0.140	306
62	TP 7mg	290	323	0.111	196
63	TP 7mg	290	361	0.124	196
		—	—	—	—
	平 均 値	293	334	0.125	233
64	EB 0.28mg	290	145	0.025	72
65	EB 0.28mg	320	122	0.031	121
66	EB 0.28mg	240	54	0.023	48
		—	—	—	—
	平 均 値	283	83	0.026	80
67		270	213	0.088	144
68		190	183	0.096	169
69		280	275	0.099	225
70		290	293	0.101	196
71		280	264	0.094	144
		—	—	—	—
	平 均 値	242	246	0.096	176

る。TP 投与により平均前立腺前葉重量は 244mg、と増加し、又体重比も 0.122% と増加したが EB 投与により平均前葉重量は 60mg、体重比 0.030% となり非ホルモン投与群と比較して体重の増加はみられるが、体重比はやや少くほとんど差は認めない。抽出液線溶能は非ホルモン投与群では平均 100 mm² で対照のそれに比して低下が認められた。TP 投与により 241 mm² と亢進をしめし、EB 投与により 62mm² と非ホルモン投与群に比して更に低下がみられた。除睾によつて前立腺前葉は著明な萎縮を来したが、TP 投与群は対照群のそれと変わらない。EB 投与により前立腺前葉は非ホルモン投与群と同時に萎縮するが、抽出液線溶能は非ホルモン投与群に比して更に低下をしめした(表6)。

3. 実験的前立腺腫瘍抽出液線溶能

20-MCT を用いて実験的前立腺腫瘍を作製し、組織学的に扁平上皮癌であつた 5 例についてその腫瘍の 2MKSCN 抽出液線溶能を標準平板にて測定した。結果はそれぞれ 169mm², 225mm², 225mm², 342mm², で平均 249mm² であつた。これは対照群の非ホルモ

表6 除 睾 群

No.	投与 ホルモン剤 (総量)	体 重 (g)	前葉重量 (mg)	前葉重量 /体重 (%)	前 葉 線 溶 能 (mm ²)
81	TP 7mg	200	280	0.140	225
82	TP 7mg	200	173	0.087	210
83	TP 7mg	200	280	0.140	289
		—	—	—	—
	平 均 値	200	244	0.122	241
84	EB 0.28mg	240	70	0.029	36
85	EB 0.28mg	160	50	0.031	49
86	EB 0.28mg	200	60	0.030	100
		—	—	—	—
	平 均 値	200	60	0.030	61.7
87		180	30	0.038	144
88		205	75	0.031	121
89		215	62	0.029	64
90		195	45	0.023	72
		—	—	—	—
	平 均 値	199	53	0.0327	100

ン投与群に比してやや高値をしめしているが TP 投与群よりも低値をしめしている。尚、加熱平板では線溶能は認められなかつた。

考 按

血液における線溶酵素は種々の活性化因子によつて plasminogen より形成されるが¹³⁾、これら活性化因子即ち plasminogen activator は多く組織中に存在している³⁾¹⁶⁾⁶⁵⁾⁶⁷⁾。前立腺はこれら活性化因子を多量に含有しており、特に臨床的には前立腺癌、前立腺手術と出血等の関連において重要であると考えられている⁵¹⁾⁸⁷⁾⁸⁸⁾¹⁰⁰⁾。

前立腺組織線溶能が protease によるものか又は plasminogen activator によるものかはよく論争になつていところである。1943年、Huggins, Vail & Davis³⁸⁾ によつて初めて前立腺肥大症組織中に protease の存在を認められ、更に Kaulla & Shettles⁴⁸⁾ Karhausen & Tagnon⁴⁴⁾ により前立腺癌、前立腺肥大症組織

を生塩水及び磷酸緩衝液抽出液を作製し、カゼインを基質として線溶能を測定することにより、これら抽出液線溶能は plasminogen activator ではなくて protease によるものとした。1956年 Prout⁶⁸⁾ 等は転移を持つ前立腺癌血清は馬の fibrin-thrombin clot を溶解する作用はなく、これに streptodornase, streptokinase を加えて線溶能をしめすものと述べており、更に Tagnon⁶⁹⁾ は広汎な転移を来した前立腺癌において強い出血傾向又は溶血現象を経験し、この様な血液性状の変化が plasmin によるものではなくむしろ前立腺に含有される蛋白分解酵素が血中に流出したのではないかと推定している。又最近では竹内⁹¹⁾が前立腺 protease として報告している。しかしながら Albrechtsen⁴⁾ は前立腺組織の KSCN 抽出液によつて人前立腺には他臓器に比して高単位の plasminogen activator を含有することを証明し、更に各種動物の前立腺についても同様の検討を行い同一臓器でも動物の種類、個体によつても異なることを報告した⁵⁾。更に Rasmussen, Albrechtsen & Astrup⁶⁹⁾ Rasmussen & Albrechtsen⁷⁰⁾ 等は eugloblin 分画、平板法を駆使して、前立腺線溶能は protease によるものではなく plasminogen activator であると重ねて報告している。

組織中の plasmin 系については1947年、Astrup & Permin¹⁰⁾ が人及び動物の組織中に plasminogen activator の存在することを見出し、更に1952年 Astrup & Stage¹¹⁾ によつて KSCM を用いて plasminogen activator を水溶性の型で抽出することに成功して以来、Astrup & Sterndorff¹⁴⁾ によつて組織中の plasminogen activator は熱及び酸に抵抗が強く、尿、血液、乳汁等の体液中にみられるもの (labile type) と異なること (stable type) を述べている。1960年 Rasmussen & Albrechtsen⁷²⁾ は前立腺組織の activator を検討し、proactivator の存在を認め、生塩水中に認める proactivator は labile type のものであり、これは組織中に含有されている血液に由来することを暗示しているが、黒田⁵¹⁾他は前立腺肥大症及び癌組織を生

塩水及び KSCN にて抽出し、2種類の plasminogen activator とそれぞれの proactivator の存在を確認し labile type の activator が血液に由来するとする積極的根拠は得られなかったとしている。

ラッテ前立腺の plasminogen activator について久住、向來³⁸⁾は生塩水抽出液にて側背葉には殆んど検出されず、前葉に可成り認められるが季節的年令の変動を示すと述べておるが、著者も生塩水抽出液にて前葉に plasminogen activator を認め更に KSCN 抽出液にて、前葉及び側背葉に plasminogen activator を認めた。

前立腺における線溶系、特に plasminogen activator の生理的意義は不明の点が多いが前立腺分泌液に排出される場合は妊娠、不妊と何らかの関係があるとされている⁷¹⁾。即ち精液を液化し、精子の運動率を高めて精子の zona pellucida への穿通を容易ならしめるとされる⁴⁹⁾。更に前立腺の内分泌面より生理的意義を述べている文献も少くない。即ち転移のある前立腺癌、手術侵襲等による前立腺の病的状態の場合に前立腺組織中の線溶系が血中に入つて出血傾向、凝固不全、低 fibrinogen 血症を来すとするものである⁹⁾²⁰⁾⁵⁶⁾⁸⁶⁾⁸⁷⁾⁸⁸⁾。特に前立腺肥大症においてはその外科的被膜に大量の plasminogen activator が認められ²⁰⁾⁵¹⁾、手術等による組織受傷時に局所的線溶の亢進のみならず、種々の条件において血中に流入し、全身的線溶能の亢進を招来せしめると考えられる。又米瀬他¹⁰⁰⁾ は前立腺マッサージによつても血中、尿中の activator の亢進が認められ、肥大症よりも癌の方が著明であると述べており、組織 activator の内分泌的意義が考えられる。

前立腺は各種内分泌臓器によつてその發育維持がなされており、したがつて前立腺における各種酵素もこれら内分泌臓器によつて変動をしめす²⁹⁾⁴⁷⁾⁹⁸⁾。前立腺組織線溶能も当然各種内分泌環境によつて影響されると考えられるが、これを系統的に追求した研究はほとんどみられない。著者は前編において犬前立腺分泌液線溶能は各種ホルモン剤投与により変動をしめすことを報告したが、本編では特に内分泌臓器剔除に

よるラッテ前立腺組織線溶能について測定し興味ある結果を得たので前立腺をめぐる内分泌環境と前立腺組織線溶能について著者の成績を中心に考察したい。

男性性機能の中樞をなす睪丸が脳下垂体機能と不可分にあることは周知の事実であり、この関係は脳下垂体の gonadotropin の睪丸に対する作用及び睪丸の脳下垂体系 gonadotropin に対する上行性調節に依存することにされる⁴³⁾

動物における脳下垂体切除による雄性性腺の研究は多くみられ^{43) 62) 65) 85) 99)} 一般に睪丸間質の萎縮によつて androgen の分泌減少が起き、その結果として副性器の萎縮が起こるとされる。小滝⁶⁵⁾はラッテを用いて脳下垂体切除を行い、前立腺前葉は双曲線状の変化をしめし4日後で手術時の1/2となり8日後にはほぼ一定となるとしており福重²⁹⁾、加藤等⁴⁷⁾は前立腺前葉は著明に減少し、RNA の軽度減少 alkali phosphatase の減少をみている。著者の実験でも著明な前立腺の萎縮がみられたが、脳下垂体切除+TP 投与群では前葉重量の著明な増加をみた。脳下垂体前葉ホルモンと線溶の関連について米瀬他¹⁰⁰⁾は前立腺肥大症患者に gonadotropin を投与し血中線溶能の亢進をみたとし、久住、向來³³⁾はラッテ前立腺抽出液にて線溶能の亢進をみており、著者も前編において犬前立腺分泌液にて線溶能の亢進を認めている。脳下垂体切除による前立腺線溶能の変動を観察した報告はみられないが、著者はラッテ前立腺抽出液において線溶能の著明な低下を観察し、更にこれに TP 投与群は抽出液線溶能の亢進をみた。

1945年 Huggins & Scott⁴⁰⁾ が睪丸外の男性ホルモン分泌源と見做される副腎が前立腺癌の進展に参与するとの考えより、前立腺癌患者の両側副腎切除を施行して以来前立腺と副腎の関連は臨床的にも注目されはじめた。福重²⁹⁾はラッテで副腎切除を行い、前立腺重量の減少と共に亜鉛の減少がみられ、これに少量の cortisone 及び ACTH の投与は前立腺の重量増加、Alkali phosphatase, RNA の増加がみられたのに対し大量投与は前立腺重量の減少、alkali phosphatase, 亜鉛の減少を来たしたとし、副腎切除

が大量の cortisone の投与の場合と共に前立腺の機能低下を認めている。然し著者は副腎切除により前立腺重量の著明な減少はみなかった。

脳下垂体副腎系と線溶の関係は血液において多くなされている。Ungar & Damgaard⁹³⁾、雨宮⁶⁾は ACTH, cortisone 投与により plasmin は変化はみられず antiplasmin の増量をみたとし、上田他⁹²⁾は predonisolone, hydrocortisone の投与により線溶能の低下をみており、同様の報告は多くみられる^{16) 75) 82) 92)}。Bacin 他は副腎切除犬を作製しこれに hydrocortisone 投与では線溶能の亢進をしめし、DOCA 投与により低下をしめたと報告している。一方 Chakrabarti & Fearnley^{19) 28)}は ACTH, cortisone にて線溶能の亢進をみたとし、久住、向來³³⁾はラッテ前立腺抽出液にて軽度の亢進をみたと報告している。前立腺疾患において米瀬他¹⁰⁰⁾は ACTH, cortisone を投与し一定の傾向はみられなかったとしている。著者は前編において犬前立腺分泌液で ACTH 投与により軽度亢進をしめし、cortisone 投与により軽度低下をみており又、ラッテ副腎切除により前立腺抽出液線溶能は軽度低下又は不変であつた。脳下垂体副腎系と線溶能の関係は種々の条件により差がみられ、現在のところ一定の傾向を認めがたい

胸腺の機能については未だ解明されておらず、又胸腺と性腺の関係も議論のあるところである。Romeis⁷³⁾、Balawanetz¹⁷⁾は胸腺物質の投与により幼若ラッテでは発育の抑制がみられたとし、又 Howen は成熟ラッテでは睪丸の変性を来すとの報告がみられ、石部⁴¹⁾は胸腺剤投与により前立腺重量の減少、RNA の軽度減少がみられたとしている。一方大西⁶⁴⁾は鶏胎仔に胸腺エキスを注入し、睪丸の肥大、細精管の増殖を来したりしているが、一般的には胸腺物質投与により性機能が抑制されるとする報告が多い⁷⁹⁾。胸腺切除により Hammer, Lagergram³⁰⁾は性機能の促進をみたとし、石部⁴¹⁾は前立腺重量の増加と亜鉛、alkali phosphatase の増加がみられたとしている。一方 Van Allen⁹⁴⁾、Morgan & Grierson⁶³⁾、Anderson⁸⁾は

一定の傾向をみていない。著者もラッテの胸腺剔除を行いその前立腺重量に変化をみていない。胸腺と線溶能の関係をみた報告はみられないが、著者の実験によると胸腺剔除によつて前立腺線溶能に何らの変化もみられなかつた。

甲状腺剤投与時の性腺の態度については多くの意見がみられるが、一般に適当な少量の甲状腺剤の投与は雄性性腺の機能亢進を与えるが、大量投与はむしろ障碍となると考える研究が多い^{42) 60) 83) 102)}。甲状腺剤投与時の前立腺組織線溶能について久住、向來³³⁾はラッテの前立腺抽出液においては軽度の亢進をしめすと報告しているが、著者は前編において犬前立腺分泌液では線溶能に有意の変化を認めていない。一方 Hess³²⁾は成熟ラッテの甲状腺剔除によつて睾丸と精囊腺の体重比の増加及び前立腺重量の増加を認めており、福重も前立腺重量の増加を認めている。しかしながら甲状腺機能低下が性腺に何ら影響を与えないとする報告も少くない。Trautman & Hill は海猿に長期間 methylthiouracil を投与し、組織学的に睾丸の変化をみなかつたとし、Young も甲状腺と性腺には密接な関係はないとしており、Bronsch¹⁸⁾、Conner & Schaffer²²⁾、Shettls & Jones⁷⁸⁾ 等も同様の報告をしている。著者も前編で犬に methylthiouracil を投与し、前立腺分泌液に変化を認めず、又ラッテ甲状腺剔除によつて前立腺重量に対照と有意の差はみられなかつた。甲状腺機能低下と前立腺線溶能との関係について久住、向來³³⁾はラッテに methiocil を投与し前立腺抽出液線溶能は少々低下の傾向を認めたと報告しているが、著者は前編で犬前立腺分泌液線溶能は何らの変化も認めておらず、又甲状腺剔除ラッテ前立腺抽出液の線溶能においても有意の差をみていない。甲状腺と前立腺線溶能とは特に密接な関係はないと考える。

testosterone は主に睾丸間細胞から分泌されるもので睾丸に対しては精子形成促進作用を有し男性の副性器即ち前立腺、精囊等の發育肥大を来たし、男性としての第二性徴の發育を促進せしめるとされる^{39) 43)}。動物においても去勢又は女性ホルモン投与により、副性器の萎縮を

来たすが、去勢動物に testosterone を投与すれば副性器の全重量は去勢前よりはるかに増大することが知られている^{39) 43) 97) 98)}。著者もラッテに TP を投与し前立腺重量の著増をみた。testosterone と線溶能の関係について Fearnley & Chakrabarti^{26) 28)} は閉塞性動脈疾患及び癌患者に testosterone を投与しいずれも血中線溶能の亢進をみたとし Tagnon 他⁸⁸⁾ は前立腺癌患者に TP を投与し線溶能の亢進を認めている。著者も前編において Huggins dog に TP を投与しその前立腺分泌液線溶能は10~15日目に亢進をしめし以後平行状態となつている。ラッテ前立腺の生塩水抽出液において久住、向來³³⁾は TP 投与により線溶能は著明に亢進したとし、著者も KSCN 抽出液において線溶能の亢進を認めており、脳下垂体剔除及び除睾によつて抽出液線溶能の低下をみるが、TP 投与群はいずれも著明な線溶能の亢進をしめすことを認めている。TP の誘導体である蛋白同化ホルモン剤投与によつても線溶能の亢進を来たしたとする報告も少くない。即ち Fearnley & Chakrabarti^{27) 28)}、米瀬他¹⁰⁰⁾ は血中線溶能の亢進をみたとし、著者も前編において犬前立腺分泌液線溶能の軽度亢進を認めている。

estrogen の投与又は除睾術は前立腺の萎縮即ち分泌の減少乃至は消失、腺細胞の高さの減少、透明帯の消失、間質の増殖を来たすとされる^{24) 29) 37) 63) 85) 97)}。著者の実験においても EB の投与又は除睾によつて著しい前立腺の萎縮を来たした。estrogen 投与又は除睾による前立腺線溶能の変動について泌尿器科領域においては前立腺肥大症及び前立腺癌の抗男性ホルモン療法に際し線溶能の変化をみた報告が多い^{23) 55) 86)}。即ち米瀬他¹⁰⁰⁾ は前立腺癌患者に estrogen 投与及び除睾術を施行し、血中線溶能の低下をみており、前立腺肥大症においても estrogen 投与により全例に線溶能の低下をみている。更に氏らは前立腺肥大症において術前のみならず、腺腫を剔除した後に estrogen を投与し線溶能の低下をみたとし、前立腺細胞を介さない estrogen の線溶そのものに対する直接作用を認め、estrogen と抗 plasmin 剤 E-ACA は

いずれも線溶の抑制作用をしめすが estrogen は plasmin の抑制であり E-ACA は plasmin 特にその activator の抑制が強い点が異としている。抗男性ホルモン療法施行後の前立腺組織 activator の変動について黒田他⁵¹⁾は前立腺組織 activator は減少の傾向をしめすが、前立腺肥大症のそれよりも高値をしめしたとし、又 in vitro には hexestrol には組織の activator による plasminogen 活性化を抑制する作用は認めないとしている。

前立腺分泌液について Ying⁹⁹⁾ は前立腺癌でない人でも estrogen 投与により前立腺分泌液線溶能は低下したとし、著者も前編において犬前立腺分泌液線溶能の低下をみた。以上各種内分泌環境と線溶について考察を加えたが、一般に前立腺組織線溶能は前立腺機能とほぼ比例関係にあると考えられる。しかしながらこれに矛盾した結果もみられ一様ではない。これは前編において述べた如く線溶現象測定自体も完全なものではなく、各研究者によつて測定方法が異つており、又与えられた対象も種別、個体差があり一つの結論を出し難い。更に今後の検討が必要と考える。

実験的腫瘍は1919年山極、市川がコーラタールによつて皮膚癌を発生せしめたことにはじまり、吉田¹⁰¹⁾、佐々木⁷⁴⁾等による化学物質による発癌の研究が多くみられるが、X線照射³¹⁾、ホルモン投与⁵²⁾⁷⁷⁾等によつても腫瘍の発生をみた報告も少くない。20-MCT は1933年 Wieland⁹⁵⁾、Cook²¹⁾等により desoxycholic acid より合成された。これの発癌性については多くの実験がなされ、dibenzanthracene, benzyrene 等と共に強力な発癌性を有することが認められている。Kaslaris⁴⁵⁾ はマウス子宮で最も発癌率が高かつたとし、又本多³⁴⁾ Shimikin⁸⁰⁾ 等同様の報告をしている。前立腺における実験的腫瘍発生は Moore⁶⁰⁾ 等が benzyrene にて扁平上皮癌を発生せしめたことにより多くの報告がみられる²⁵⁾³⁵⁾³⁶⁾⁹⁶⁾。教室の竹中⁸⁹⁾はウイスター系ラッテ前立腺に20-MCTを注入6カ月に互つて観察し、26例中14例(53.9%)に腫瘍の発生をみており、組織学的には大半が扁平上皮癌で14

例中10例をしめ、次いで乳嘴腫2例、肉腫1例で一部に腺腫が認められたと報告している。著者はこのうち組織学的に扁平上皮癌であつた5例について腫瘍を KSCN にて抽出し、その plasminogen activator を測定したところ、対照群に比して軽度の亢進をみとめた。人における前立腺癌組織 activator は黒田他⁵¹⁾によれば正常前立腺組織 activator よりも約3倍も高値をしめしたと報告している。この様に値の異なるのは人とラッテとの種別の差、即ち人ではほとんどが腺癌であるのにラッテでは扁平上皮癌であつた等の差が考えられるが、詳細は不明であり今後の検討を要すると考える。

結 語

1. ウイスター系ラッテ前立腺の線溶系については前立腺前葉組織を生塩水、2MKSCN にて抽出し、fibrin 平板法にて検討した結果、その線溶能は plasminogen activator であり plasmin 作用を持つものは認めなかつた。

2. ウイスター系ラッテを用いて各種内分泌臓器(脳下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、睪丸)剔除を行い、又各群に TP, EB を投与し、前立腺重量比 KSCN 抽出組織 activator の変動をみた。

a) 脳下垂体剔除群: 著明な前立腺重量の減少と共に組織 activator の低下をみた。

b) 甲状腺剔除群: 前立腺重量、組織 activator 共有意の変化はみられなかつた。

c) 胸腺剔除群: 前立腺重量、組織 activator 共有意の変化はみられなかつた。

d) 副腎摘除群: 前立腺重量は変化なく、組織 activator の軽度低下をみた。

e) 除睪群: 前立腺重量の著明な減少と共に組織 activator の低下がみられた。

f) TP 投与により前立腺重量の著明な増加と共に組織 activator の亢進を認め、EB 投与により前立腺重量の著明な減少と共に組織 activator の低下を認めた。

3. 20-MCT によつて実験的前立腺腫瘍を発生せしめ、組織学的に扁平上皮癌であつたものの組織 activator は対照群に比して軽度の亢進をみた。

本論文の要旨は第52回日本泌尿器科学会において加藤教授の宿題報告の一部として発表され、また第15回日本泌尿器科学会西日本地方会において報告した。

稿を終るにあたり懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った恩師加藤教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 安部：新薬と治療，43：12，1959.
- 2) 安部：日本臨床，18：78，1960.
- 3) Albrechtsen, O. K. : Acta Physiol. Scand., 47 : Suppl. 16, 71, 165, 1959.
- 4) Albrechtsen, O. K. : Brit. J. Haematol., 3 : 284, 1957.
- 5) Albrechtsen, O. K. : Acta Physiol. Scand., 39 : 284, 1957.
- 6) 雨宮：長崎医学会誌，35：697，1960.
- 7) 雨宮：日不妊会誌，9：246，1964.
- 8) Anderson, D. H. : J. Physiol., 74 : 212, 1932.
- 9) Andersson, L. & Nilsson, I. H. : Acta Chir. Scand., 121 : 291, 1961.
- 10) Astrup, T. & Permin, M. : Nature, 159 : 681, 1947.
- 11) Astrup, T. & Stage, A. : Nature, 170 : 929, 1952.
- 12) Astrup, T. & Miillerz, S. : Arch. Biochem., 40 : 346, 1952.
- 13) Astrup, T. : Blood, 11 : 781, 1956.
- 14) Astrup, T. & Sterndorff, I. : Acta Physiol. Scand., 37 : 40, 1956.
- 15) Astrup, T. & Albrechtsen, O. K. : Scand. J. Clin. & Lab. Invest., 9 : 233, 1957.
- 16) Bacin, I., Cucuiann, M., Tomus, L., Papilian, V. V. & Suci, A. : Patikogusclsja Fiziologiia Eksperimntal'naia Terapiia, 8 : 9, 1964.
- 17) Balawanetz, S. : Virchows Arch., 278 : 383, 1930.
- 18) Bronsch, K. : Endocrinologie, 30 : 165, 1953.
- 19) Chakrabarti, R., Fearnley, G. R. & Hocking, E. D. : Brit. Med. J., 1 : 534, 1961.
- 20) Christofferson, J. C. & Ladehoff, A. A. : Urol. Int., 11 : 302, 1961.
- 21) Cook, J. W., Hieger, I., Kennaway, E. L. & Mayneord, W. V. : Proc. Roy. Soc., 129 : 439, 1940.
- 22) Conner, M. H. & Scheffner, C. S. : Endocrinology, 55 : 45, 1954.
- 23) Crane, J. J., Ware, A. G. & Hamilton, J. : J. Urol., 73 : 379, 1955.
- 24) David, K., Frend, J. & de Jough, S. E. : Biochem. J., 28 : 1474, 1934.
- 25) Dunning, W. F., Curtis, M. R. & Segaloff, A. : Cancer Research, 6 : 256, 1946.
- 26) Fearnley, G. R. & Chakrabarti, R. : Lancet, 2 : 128, 1962.
- 27) Fearnley, G. R. : Lancet, 2 : 148, 1963.
- 28) Fearnley, G. R. & Chakrabarti, R. : J. Clin. Path., 17 : 328, 1964.
- 29) 福重：泌尿紀要投稿中.
- 30) Hammer, J. H. & Lagergren, K. A. : Z. Angew. Anat., 3 : 314, 1918.
- 31) Haushaw, P. S. & Hawkins, J. W. : J. Nat. Cancer Inst., 4 : 339, 1944.
- 32) Hess, M. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 84 : 127, 1953.
- 33) 久住・向來：日泌尿会誌，54：932，1963.
- 34) 本多：福岡医誌，50：3823，1959.
- 35) Horning, E. S. & Dmochowski, J. : Brit. J. Cancer, 1 : 59, 1947.
- 36) Horning, E. S. : Brit. J. Cancer, 6 : 80, 1952.
- 37) Huggins, C. & Clerk, P. J. : J. Exper. Med., 72 : 747, 1940.
- 38) Huggins, C., Vail, V. C. & Davis, M. E. : Am. J. Obst. & Gynec., 46 : 78, 1943.
- 39) Huggins, C. : Physiol. Rev., 25 : 281, 1945.
- 40) Huggins, C. : & Scott, W. W. : Ann. Surg., 122 : 1031, 1945.
- 41) 石部：泌尿紀要，8：102，1962.
- 42) 石神・原：日本臨床，20：1165，1962.
- 43) 亀甲：泌尿紀要，5：857，1959.
- 44) Karhausen, L. & Tagnon, H. (1956) : 3) より引用.
- 45) Kaslaris, E. & Jull, J. W. : Brit. J. Cancer, 16 : 479, 1962.
- 46) 加藤：日外会誌，63：491，1962.
- 47) 加藤・石部 平山，福重・竹中・数田：Endocrinologia Japonica, 12 : 1, 1965.

- 48) Kaulla, K. N. & Shettles, L. B. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **83** : 692, 1953.
- 49) Kaulla, K. N. & Shettles, L. B. : *Klin. Wschr.*, **33** : 468, 1954.
- 50) 小山 : *Jap. J. Med. Sci.* : **5** : 41, 1931.
- 51) 黒田・久住・向來 : *日泌尿会誌*, **53** : 735, 1962.
- 52) Lacassagne, A. : *Compt. Rend.*, **195** 630, 1932.
- 53) Lacassagne, A. : *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **113** : 590, 1933.
- 54) Lewis, J. H. & Ferguson, J. H. : *J. Clin. Invest.*, **29** : 1059, 1950.
- 55) Lombardo, L. J. : *J. Urol.*, **77** : 289, 1957.
- 56) Lombardo, L. J. : *J. Urol.*, **79** : 507, 1958.
- 57) 真木 : *Medical Review*, **10** 119, 1965.
- 58) Maqsood, M. & Reinke, E. P. : *Amer. J. Physiol.*, **162** : 24, 1950.
- 59) McGavak, T. H. : *The Thyroid*, Mosby, St. Louis, 1951.
- 60) Moore, R. A. & Melchine, R. H. : *Am. J. Cancer*, **30** : 731, 1937.
- 61) Morgan, A. H. & Grierson, M. C. : *Anat. Rec.*, **47** : 101, 1930.
- 62) 西田 日不妊会誌, **1** : 43, 1959.
- 63) 岡本・金城・美原 : *代謝*, **3** : 14, 1965.
- 64) 大西 : *日内分泌会誌*, **6** : 934, 1929.
- 65) 大滝 : *家畜繁殖誌*, **9** : 37, 1963.
- 66) Permin, P. M. : *Nature*, **160** : 571, 1947.
- 67) Permin, P. M. : *Acta Physiol. Scand.*, **21** : 159, 1950.
- 68) Prout, G. R., Siegel, M. & Clifton, E. : *JAMA*, **160** : 840, 1956.
- 69) Rasmussen, J., Albrechtsen, O. K. & Astrup, T. (1953) : 3) より引用
- 70) Rasmussen, J., & Albrechtsen, O. K. (1958) : 3) より引用
- 71) Rasmussen, J. & Albrechtsen, O. K. : *Fertility & Serility*, **11** : 264, 1960.
- 72) Rasmussen, J. & Albrechtsen, O. K. : *Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest.*, **12** : 261, 1960.
- 73) Romeis, B. : *Klin. Wschr.*, **5** : 975, 1926.
- 74) 佐々木 : *東京医新報*, **930** : 2399, 1940.
- 75) Scott, E. Z. : *J. Urol.*, **75** : 116, 1956.
- 76) Selye, H. : *Textbook of Endocrinology*, *Acta Endocrinologica*, Université de Montréal, p. 678. Montréal, Canada, 1947.
- 77) Shenken, J. R. & Burns, E. L. : *Cancer Research*, **3** : 693, 1943.
- 78) Shettles, L. B. & Jones, G. E. : *Anat. Rec.*, **84** : 531, 1942.
- 79) 紫田 : *ホと臨床*, **5** : 407, 1957.
- 80) Shimikin, M. B. & Andervont, H. B. : *Nat. Cancer Inst.*, **1** : 57, 1940.
- 81) Smelser, G. K. : *Anat. Rec.*, **73** : 273, 1937.
- 82) Solomon, C. & Stefanini, M. : *Clin. Res. Proc.*, **2** : 23, 1954.
- 83) Sonnenberg, M., Money, W. L., Keston, A. S., Fitzgerald, P. & Godwin, J. T. : *J. Clin. Endocrinol.*, **11** : 747, 1951.
- 84) Stefanini, M. & Gendel, B. R. : *Clin. Res. Proc.*, **1** : 5, 1953.
- 85) Steinbergen, E. & Nelson, I. : *Endocrinol.*, **56** : 429, 1955.
- 86) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F. & Schulman, P. : *Cancer*, **5** : 9, 1952.
- 87) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F., Shulman, P. & Kravitz, S. C. : *Cancer*, **6** : 63, 1953.
- 88) Tagnon, H. J., Shulman, P., Whitmore, W. F. & Leone, L. A. : *Am. J. Med.*, **15** : 875, 1953.
- 89) 竹中 : *泌尿紀要*, **10** : 745, 1964.
- 90) 竹中 : *泌尿紀要*, **10** : 841, 1964.
- 91) 竹内 : *日泌尿会誌*, **55** : 1165, 1964.
- 92) 上田・村上・古谷・小竹・松田 : *日血会誌*, **24** : 371, 1961.
- 93) Unger, G. & Damgaard, E. : *J. Exper. Med.*, **93** : 89, 1951.
- 94) Van Allen, C. M. : *J. Exper. Med.*, **43** : 119, 1926.
- 95) Wieland, H. & Dane, E. : *Z. Physiol. Chem.*, **219** : 240, 1933.
- 96) Wojewski, A. & Laska, A. : *Urol. Int.*, **17** : 223, 1964.
- 97) Woodruff, M. W. & Umiker, W. O. : *J. Urol.*, **84** : 162, 1960.
- 98) Woodruff, M. W. & Mesa C. : *J. Urol.*,

88 : 273, 1962.

754, 1962.

- 99) Ying, S. H., Day, E., Whitmore, W. F.
& Tagnon, H. J. : Fertility & Sterility,
7 : 80, 1956.

- 101) 吉田 : 日病理会誌, 22 : 934, 1932.
102) Zalesky, M. & Wells, L. J. : Anat. Rec.,
69 : 79, 1937.

- 100) 米瀬・安部・佐藤・風間 : 日泌尿会誌, 53 :

(1965年8月11日特別掲載受付)

腎石症に

ロワチン

精製テルペン複合剤

内服による結石症の根本療法

- ◎揮発油としての溶解作用
 - ◎腎実質に対する充血及び利尿作用
 - ◎平滑筋に対する鎮痙作用
 - ◎抗菌性による消炎作用
- 等の薬理作用により結石の溶解あるいは自然排石促進の作用を有する

(包装)

液 (滴瓶入) 5ml, 10ml

(輸入医薬品) カプセル30球, 100球, 500球

健 保 適 用

基準薬価 1ml 178円10

1カプセル...28円30

文献
進呈

製造元

ロワ・ワグナー社
西ドイツ・ベンスベルグ



発売元

扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50